1,5-Benzodiazepine行爲藥理學之研究

—Clobazam對中樞兒茶胺系統之影響—

𣽁谷健

謝明村

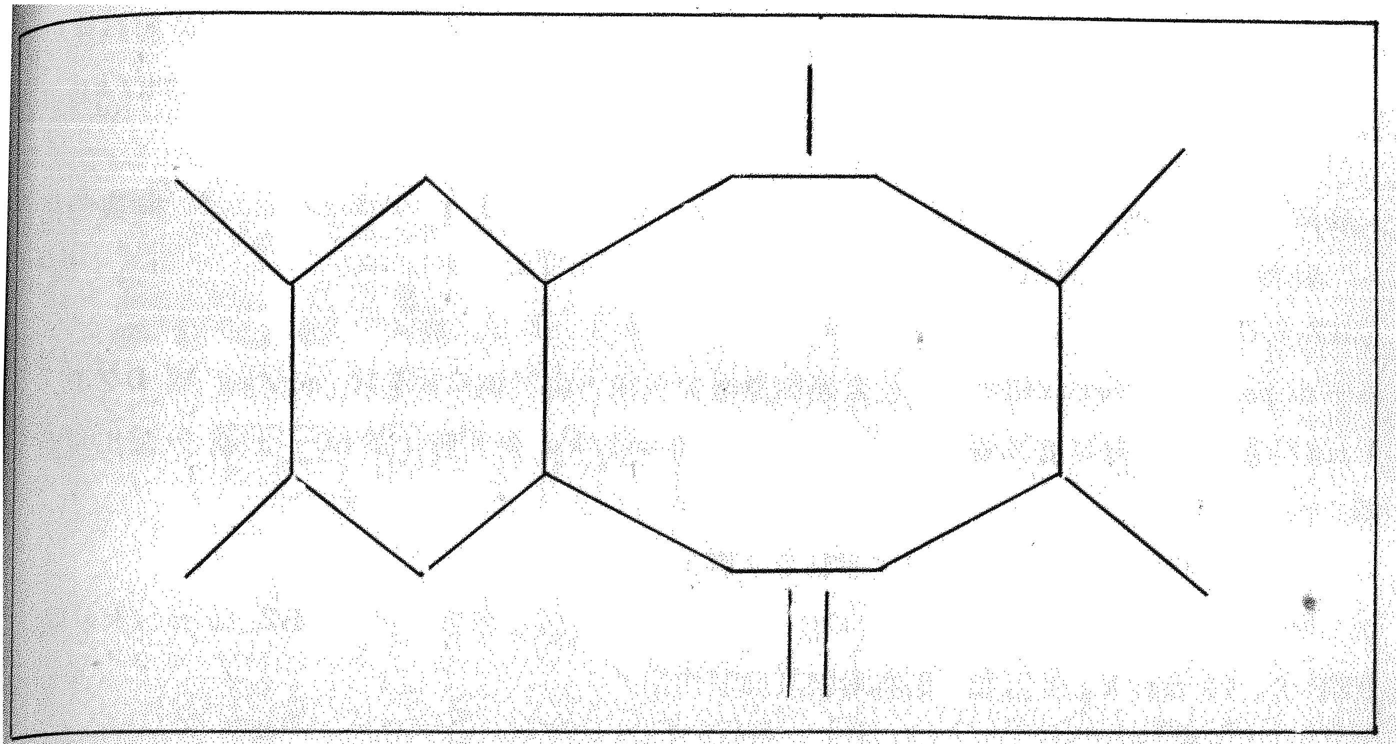
一、緒言

近十年來benzodiazepines 雖廣泛使用於治療精神紊亂性疾病，但其與中樞神經之作用機轉，迄今尚未完全明瞭。許多學者指出benzodiazepines 對於中樞神經系統之作用爲抑制腦內catecholamines 及 5－HT之turnover ；及促進GABA 之傳導。對於抗不安作用，可能由於改變monoaminergic system ；再改變GABA ergic 之傳導。尤以Benzodiazepines使用於抗痙攣、肌肉鬆弛、鎮靜、安眠及抗不安等作用，其作用機轉迄今尚爲爭論的問題。

Clobazam （1－phenyl －5－methyl－8－chloro -1，2，4，5 -tetra－hydro 2－4－diketo－3H－1，5－benzodiazepine ）爲新型1，5－benzodiazepine 之衍生物，其構造式和傳統minor tranquilizer 不同者，即於heterocyclic 環上氮原子在1.5位置，而非在1.4位置。Clobazam 之抗痙攣效果和diazepam 相當，但對於大白鼠之Geller conflict 及對於兔子之抑制polysynephic spinal reflexe 均弱於diazepam 。本研究爲探討clobazam 對中樞兒茶胺系統之影響以大白鼠行爲運動量爲指標，並以diazepam 作爲比較，進行其評價。簡述於下：

二、實驗方法

1. 動物：使用雄性Sprague -Dawley 大白鼠，體重195～230g。
2. 藥物：Clobazam（CBZ ,Hoechst Japan），diazepam（DZP，Hoffmann－La



Roche), methamphetamine HCl (MAPT，大日本製藥 L－dopa (協和發酵)，bens-erazide HCl (Hoffmann －La Roche), α－methyl －p－tyrosine (α－MT , sigma)。 CBZ或DZP 1，10 mg/kg 1.P. 注射量爲 2 ml/kg ，MAPT S.C 注射於背頸部，注射量爲1ml/kg ，其他藥品注射(1.P.)之注射量爲2.5 ml/kg 。 α－MT 100 mg/kg 2小時前處置，L－dopa 200 mg/kg 50分前處置，benserazide 50 mg/kg 80 分前處置。控制組爲注射0.5% CMC。CBZ，DZP 及 L－dopa 懸浮於0.5% CMC 中，其他藥品溶於精製水中，L－dopa 使用時新鮮配製。

3.行爲運動量(Locomotor activity)之測定：

大白鼠之運動量以「測定動物運動量裝置」(Animex activity meter type s)測定之，其sensitivity及tuning 調整在35 μA 所有動物之行爲包括運動量、起立、整飾、鼻呼吸等動作均能記錄。大白鼠放入實驗籠後5分鐘開始連續3小時記錄觀察。

三、結果

1.CBZ及DZP單獨投與之影響：

CBZ 1 mg/kg之運動量與對照組比較之，在統計上無顯著之意義；其10 mg/kg 呈現顯著之運動量抑制現象(P＜0.001)。DZP 1及10 mg/kg 均呈現顯著之運動量抑制現象(P＜0.01, 及P＜0.001)。

2.CBZ及DZP對於MAPT所產生運動量之影響：

①MAPT 0.1 mg/kg sc.之運動量有增加之傾向，但與對照組比較之，在統計上無顯著之意義(P＞0.1)，其運動量由於與DZP 10 mg/kg 併用而有抑制之傾向(P＜0.01)；但是與CBZ 1，10 mg/kg 併用均無影響。

②MAPT 1 mg/kgsc 之運動量增加現象，由於與CBZ 或DZP 1 mg/kg之同時腹腔注射者，於60分鐘出現更明顯之增強作用（ $P<0.05$ ），但與CBZ 或DZP 10 mg/kg 併用者不受影響。

③MAPT 5 mg/kg S.C. 之運動量增加現象，由於與DZP 1，10 mg/kg 之同時腹腔注射者，於180分鐘出現明顯之抑制作用，但CBZ不受影響。

3. CBZ及DZP對於L－DOPA＋benserazide 所產生運動量之影響：

L－dopa ＋ benserazide 所產生之運動量增加現象，由於與CBZ 10 mg/kg 或 DZP 1 mg/kg 併用而有輕度減弱傾向；但與DZP 10 mg/kg 併用時，於60～180 分鐘出現明顯之抑制作用。

4. CBZ及DZP對於α－MT所產生運動量之影響：

α－MT之運動量抑制現象，不受與CBZ 1 mg/kg 併用之影響；但與CBZ 10 mg/kg 或 DZP 1，10 mg/kg 併用者，則有增強其抑制作用。

四、討論

Barzaghi 氏曾報告CBZ對於小白鼠產生用量依存性之行爲運動量抑制作用。本研究之結果顯示CBZ或DZP均能產生大白鼠之行爲運動量抑制作用，但是CBZ之抑制作用比DZP弱。另外，Rastogi 氏亦曾報告CBZ對於大白鼠會改變其行爲。本研究之數據不同於其他研究報告，可能由於使用儀器，給藥途徑及其他實驗條件不同而有所差異。因此本研究爲探討CBZ及DZP對中樞兒茶胺系統影響之差異，以大白鼠行爲運動量爲指標。

由本實驗之結果顯示CBZ對中樞兒茶胺系統之影響不同於DZP。MAPT爲具有中樞神經興奮作用，能從神經末端釋放兒茶胺。本實驗之結果，由MAPT 0.1 及 5 mg/kg所產生之行爲運動量增加現象被DZP所抑制；而不受CBZ影響。同時由L－dopa 加 Benserazide 所產生之行爲增加現象，亦被DZP所抑制，但不受CBZ影響。然而由 tyrosine hydroxylase 抑制劑 α－MT 所產生行爲抑制作用均被CBZ及DZP所加強。

本實驗另外發現MAPT 1mg/kg 所產生之運動量增加現象，由於與CBZ或DZP 1 mg/kg 之同時併用，出現更明顯之增強作用。Rushton 氏及Babbini 氏曾報告指出 amphetamine 所產生之探索性或常同行爲，與 benzodiazepines 在某種劑量比之下，能顯示增強現象。又Rastogi 氏等指出 Benzodiazepines 會增加紋狀體 dopamine 之含量；Ernst 氏指出由 amphetamine 所產生之常同行爲係由於紋狀體 dopamine 接受器受到活性增強之結果。故本實驗之結果顯示 benzodiazepine － amphetamine 併用能增強其行爲運動量，可能是由於 benzodiazepine 能增強紋狀體 dopamine 活性之結果有關，但這種假設尚待進一步求證。

總之，本實驗可以認定CBZ或DZP會干擾中樞兒茶胺系統之功能，尤以DZP對中樞兒茶胺神經之影響比CBZ更顯著，它是呈現拮抗作用。

〔註：因篇幅關係，引用文獻省略。本文發表於台灣藥學雜誌 vol.33.No.1.（1981）〕